



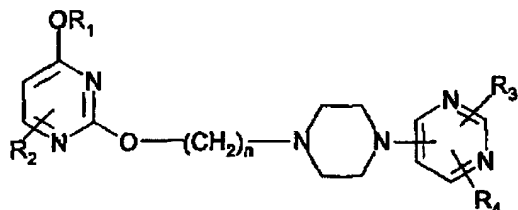
71 Anmelder:  
Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

74 Vertreter:  
Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679  
München

72 Erfinder:  
Starck, Dorothea, 67059 Ludwigshafen, DE;  
Blumbach, Kai, 79585 Steinen, DE; Buschmann,  
Ernst, 67069 Ludwigshafen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Pyrimidinoxyalkylpiperazine und ihre therapeutische Verwendung
- 57 Beschrieben werden Pyrimidinoxyalkylpiperazine der Formel



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  bestimmte Bedeutungen haben. Die Verbindungen sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf die Modulation des Dopamin- $D_3$ -Rezeptors ansprechen, und zeichnen sich durch eine hohe Bioverfügbarkeit aus.

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinoxalkylpiperazine und ihre therapeutische Verwendung. Die Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen

brauchbar, die auf die Modulation des Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptors ansprechen.

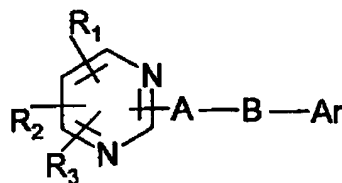
[0002] Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin.

[0003] Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Störungen im dopaminergen Transmittersystem resultieren in Erkrankungen des zentralen Nervensystems, zu denen z. B. Schizophrenie, Depression oder Parkinson-Krankheit zählen. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

[0004] Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren. In jüngerer Zeit wurde ein dritter Subtyp gefunden, nämlich der D<sub>3</sub>-Rezeptor, der einige Effekte der Antipsychotika und Anti-Parkinsonmittel zu vermitteln scheint (J. C. Schwartz et al., The Dopamine D<sub>3</sub> Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H. Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, Seiten 135-144; M. Dooley et al., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514).

[0005] Da D<sub>3</sub>-Rezeptoren hauptsächlich im limbischen System exprimiert werden, wird angenommen, dass ein selektiver D<sub>3</sub>-Ligand wohl die Eigenschaften bekannter Antipsychotika, nicht aber ihre Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor-vermittelten neurologischen Nebenwirkungen haben sollte (P. Sokoloff et al., Localization and Function of the D<sub>3</sub> Dopamine Receptor, Arzneim. Forsch./Drug Res. 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D<sub>3</sub>) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146 (1990)).

[0006] Die WO 96/02519 offenbart substituierte Pyrimidinverbindungen der Formel

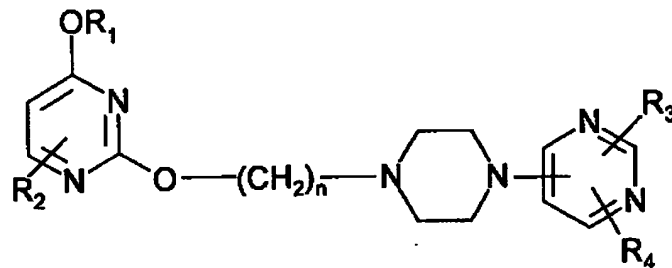


worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A, B und Ar bestimmte Bedeutungen haben. Die Verbindungen der WO 96/02519 sind selektive Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden und unter anderem wirksam zur Behandlung von Schizophrenie, Depression und Psychosen.

[0007] Es ist wünschenswert, über selektive Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden zu verfügen, die eine hohe Bioverfügbarkeit, insbesondere eine hohe Zerebralverfügbarkeit, aufweisen. Verbindungen mit hoher Bioverfügbarkeit weisen den Vorteil auf, dass eine gegebene Schwellenkonzentration des Arzneimittels am Wirkort mit einer niedrigeren oral zu verabreichenden Dosis erreicht werden kann. Umgekehrt wird bei Verabreichung einer gegebenen Dosis eine höhere Konzentration des Arzneimittels am Wirkort erreicht.

[0008] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zu Grunde, selektive Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden zur Verfügung zu stellen, die eine hohe Bioverfügbarkeit aufweisen.

[0009] Diese Aufgabe wird durch Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I gelöst



worin

n für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht,

R<sub>1</sub> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, worin der Phenylrest durch einen oder mehrere unter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, steht,

R<sub>2</sub> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, NH<sub>2</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl steht,

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, Pyrrolyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, OH, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, Phenyl, Cyano oder Nitro ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, stehen,

mit der Maßgabe, dass die Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> am Pyrimidinring zueinander und zum Piperazinsubstituenten am Pyrimidinring jeweils in m-Stellung (meta-Stellung) angeordnet sind, und wenigstens einer der Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> für C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, welches jeweils eine verzweigte Alkylkette aufweist oder über ein sekundäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, oder Trifluormethyl steht,

sowie deren Piperazin-N-Oxide und Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren.

[0010] Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung bedeuten:

Halogen: Fluor, Chlor, Brom oder Iod;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl: Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl,

1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-3-methylpropyl;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy mit einem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, wie vorstehend genannt;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl: einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, wie vorstehend genannt, in dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert sind;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl: einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, wie vorstehend genannt, in dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Hydroxygruppen ersetzt sind;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, das über ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom gebunden ist: einen (Hydroxy)Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, worin das Kohlenstoffatom, über das der (Hydroxy)Alkylrest mit dem Grundmolekül verbunden ist, mit 2 oder 3 weiteren Kohlenstoffatomen im (Hydroxy)Alkylrest verbunden ist; wie 1-Methylethyl, 1-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, 1-Methylbutyl, 1-Ethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-3-methylpropyl, oder die genannten Reste, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Hydroxygruppen ersetzt sind.

[0011] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I steht vorzugsweise wenigstens einer der Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> für C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches über ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, vorzugsweise 1-Methylethyl oder 1,1-Dimethylethyl, oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, welches über ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, vorzugsweise 2-Hydroxy-1-methylethyl oder 2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl.

[0012] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I steht R<sub>1</sub> vorzugsweise für H oder Benzyl, dessen Phenylrest durch einen oder mehrere, vorzugsweise 1, 2 oder 3, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyreste substituiert sein kann, z. B. 3,4-Dimethoxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyl oder 2,5-Dimethoxybenzyl.

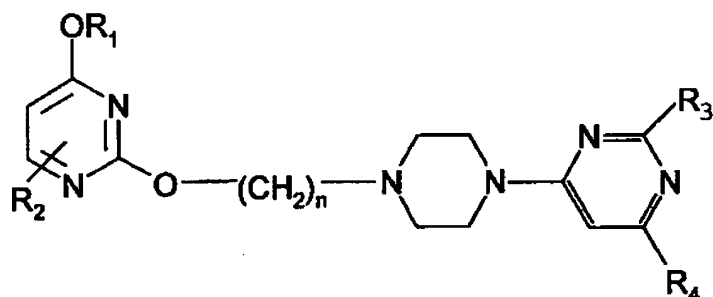
[0013] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I steht R<sub>1</sub> insbesondere für H.

[0014] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I steht R<sub>1</sub> vorzugsweise für H, Methyl, Ethyl, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl oder Difluormethyl; insbesondere für H oder OH.

[0015] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I stehen R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> vorzugsweise unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder Phenyl ausgewählte Substituenten substituiert sein kann.

[0016] In den Pyrimidinoxalkylpiperazinen der Formel I steht n vorzugsweise für 3 oder 4.

[0017] Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Pyrimidinoxalkylpiperazine sind solche der Formel Ia



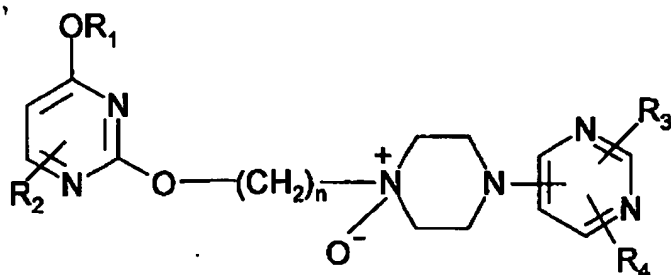
worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen und bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

[0018] Stärker bevorzugte Ausführungsformen der Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel Ia sind solche, worin R<sub>3</sub> für C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches über ein tertiäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, steht und R<sub>4</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder Phenyl ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, steht.

[0019] Andere bevorzugte Ausführungsformen der Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel Ia sind solche, worin R<sub>3</sub> für Trifluormethyl steht, und R<sub>4</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl oder Phenyl steht.

[0020] Die Erfindung umfasst auch die Säureadditionssalze der Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, S. 224 ff, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

[0021] Die Erfindung betrifft auch die Piperazin-N-oxide von Verbindungen der Formel I, die durch die folgende Formel dargestellt werden können

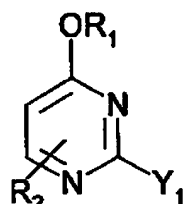


[0022] Sie werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel I mit einem Oxidationsmittel, insbesondere einem anorganischen oder organischen Peroxid oder Hydroperoxid, wie Wasserstoffperoxid, Percarbonsäuren, wie Peressigsäure, Perbenzoesäure oder m-Chlorperbenzoesäure behandelt.

[0023] Die Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel I sind auf verschiedene Art und Weise herstellbar. Vorzugsweise werden sie durch eines der folgenden Verfahren A oder B erhalten.

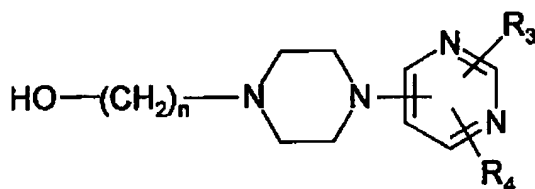
#### Verfahren A

[0024] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind erhältlich, indem man eine Verbindung der Formel II



II

mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt



III

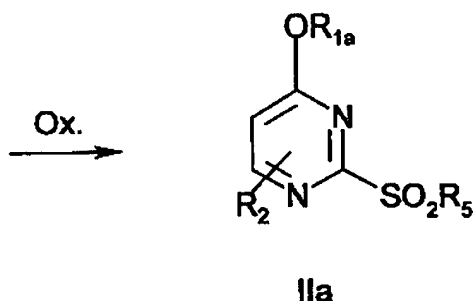
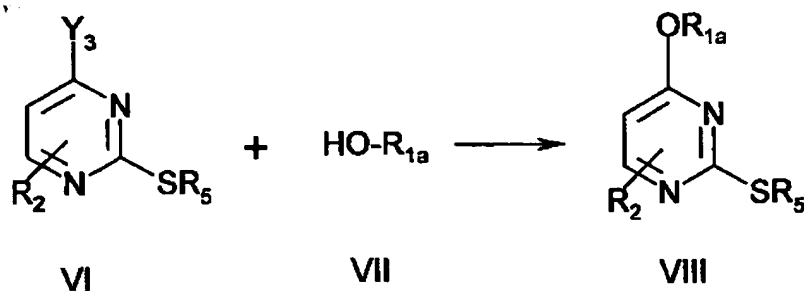
worin  $\text{Y}_1$  für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe, wie Halogen,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylthio,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylsulfonyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylsulfinyl oder dergleichen, steht und  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$  und  $n$  die bereits angegebene Bedeutung haben.

[0025] Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den verwendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden. Beispiele für solche Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie z. B. Hexan, Cyclohexan, Petroether, Ligruin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie z. B. Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tertbutylether, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie z. B. Aceton, Methylethylketon, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie z. B. Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie z. B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglykol, Ester, wie z. B. Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie z. B. Dimethylsulfoxid und Sulfolan, Basen, wie z. B. Pyridin, cyclische Harnstoffe, wie 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon.

[0026] Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen  $0^\circ\text{C}$  und dem Siedepunkt des Verdünnungsmittels durchgeführt. Die Reaktion findet bevorzugt unter Zusatz einer geeigneten Base statt. Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat, wie Alkalimetallcarbonat, z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung, wie Butyllithium oder ein Alkaliamid, wie Lithiumdiisopropylamid, dienen.

[0027] Die Verbindungen der Formel II sind bekannt oder können auf übliche Weise hergestellt werden.

[0028] Verbindungen der Formel II, worin  $\text{Y}_1$  für  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylsulfonyl steht, können z. B. durch eine zweistufige Umsetzung erhalten werden, wobei zunächst ein Mercaptopyrimidin der Formel VI, worin  $\text{Y}_3$  für Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod steht, und  $\text{R}_5$  für  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl steht, mit einem Alkohol der Formel VII umgesetzt wird, worin  $\text{R}_{1a}$  die für  $\text{R}_1$  angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von H hat und das erhaltene Zwischenprodukt der Formel VIII mit einem Oxidationsmittel zur Oxidation der  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylthio- zur  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylsulfonylgruppe oxidiert.



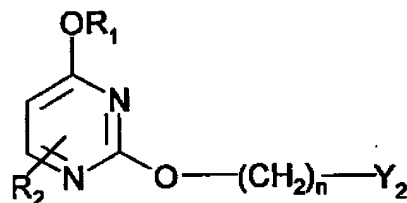
[0029] Geeignete Oxidationsmittel sind beispielsweise Halogene, wie Chlor oder Brom, Peroxide oder Persäuren, wie Wasserstoffperoxid, Perbenzoesäure, Perhalogenate, wie Natriumperiodat, übergangsmetallische Oxidationsmittel, wie Dinatriumwolframat oder Kaliumpermanganat, und dergleichen.

[0030] In der Verbindung der Formel IIa kann der Rest  $\text{R}_{1a}$  gewünschtenfalls durch übliche Methoden der Schutzgruppenentfernung in Wasserstoff umgewandelt werden. Vorzugsweise erfolgt diese Umwandlung jedoch nach der Umsetzung der Verbindung der Formel IIa mit der Verbindung der Formel III.

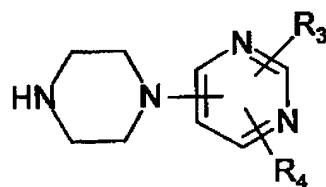
[0031] Die Verbindungen der Formel III können nach üblichen Verfahren, z. B. auf analoge Weise wie in der WO 97/25324 beschrieben, hergestellt werden.

#### Verfahren B

[0032] Die erfindungsgemäßen Verfahren können auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel IV



mit einer Verbindung der Formel V umsetzt



worin  $\text{Y}_2$  für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe, beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylsulfonyloxy oder  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -Arylsulfonyloxy, steht und  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und  $n$  die bereits angegebene Bedeutung haben.

[0033] Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel und in Gegenwart einer Base. Geeignete Verdünnungsmittel und Basen sind die vorstehend genannten.

[0034] Die Verbindungen der Formel V sind bekannt bzw. können auf übliche Weise, z. B. nach analogen Verfahren zu den in der WO 97/25324 beschriebenen hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel IV können auf übliche Weise hergestellt werden, z. B. indem man eine Verbindung der Formel II mit einem  $\alpha,\omega$ - $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkandiol umsetzt und im erhaltenen Zwischenprodukt die aliphatische OH-Gruppe in eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe umwandelt.

[0035] Bei den erfindungsgemäßen Pyrimidinoxalkylpiperazinen handelt es sich um selektive Dopamin- $\text{D}_3$ -Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und auf Grund ihrer geringen Affinität zum  $\text{D}_2$ -Rezeptor nebenwirkungenärmer als die klassischen Neuroleptika sind, bei denen es sich um  $\text{D}_2$ -Rezeptor-Antagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin- $\text{D}_3$ -Liganden ansprechen, d. h. sie sind zur Behandlung von solchen Erkrankungen wirksam, bei denen eine Beeinflussung (Modulation) der Dopamin- $\text{D}_3$ -Rezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbilds oder zum Ausheilen der Krankheit führt. Derartige Erkrankungen sind z. B. Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Schizophrenie, affektive Störungen,

neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen, Psychosen, Aufmerksamkeitsstörungen (Attention Deficit Disorders), amnestische und kognitive Störungen, wie Lern- und Gedächtnisschwäche (Impaired Cognitive Function), Depression und Suchterkrankungen.

[0036] Zu Suchterkrankungen gehören die durch den Missbrauch von psychotropen Substanzen, wie Arzneimittel oder Drogen, verursachte psychische Störungen und Verhaltensstörungen sowie andere Suchterkrankungen, wie beispielsweise die Spielsucht (Impulse Control Disorders not elsewhere classified). Suchterzeugende Substanzen sind beispielsweise: Opioide (z. B. Morphin, Heroin, Codein); Kokain; Nikotin; Alkohol; Substanzen, die mit dem GABA-Chlorid-Kanal-Komplex interagieren, Sedativa, Hypnotika oder Tranquilizer, beispielsweise Benzodiazepine; LSD; Cannabinoide; psychomotorische Stimulanzien, wie 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (Ecstasy); Amphetamin und amphetaminartigen Substanzen wie Methylphenidat oder sonstige Stimulanzien einschließlich Koffein. Als suchterzeugende Substanzen kommen insbesondere Opioide, Kokain, Amphetamin oder amphetaminartige Substanzen, Nikotin und Alkohol in Betracht.

[0037] Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von affektiven Störungen; neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen und Psychosen, der Schizophrenie, der Depression oder von Suchterkrankungen eingesetzt.

[0038] Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Verabreichung jedoch oral.

[0039] Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe.

[0040] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Pyrimidinoxyalkylpiperazine und/oder deren Salze enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiernmitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff üblicherweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

[0041] Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

#### Beispiele

##### Beispiel 1

#### 4-[4-(3-{[4-(Benzyloxy)-2-pyrimidinyl]oxy}propyl)-1-piperazinyl]-2,6-di-tert-butylpyrimidin

##### Herstellung der Ausgangsprodukte

##### A1) 4-(Benzyloxy)-2-(methylmercapto)pyrimidine

[0042] Eine Suspension von 6,8 g (227 mmol) Natriumhydrid (80%ig) in 150 ml Dioxan wurde unter Schutzgas tropfenweise mit 16,4 g (151 mmol) Benzylalkohol versetzt und 30 min bei 100°C gerührt. Zu dieser Suspension tropfte man bei 50°C eine Lösung von 24,3 g (151 mmol) 4-Chlor-2-(methylmercapto)pyrimidin in 100 ml Dioxan und rührte weiter zwei Stunden bei 50°C nach. Nach beendeter Reaktion wurde mit Eisessig angesäuert, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und evaporiert.

Ausbeute: 12,5 g (87% d. Theorie)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.5 (s, 3H); 5.5 (s, 2H); 6.4 (d, 1H); 7.4–7.5 (m, 5H); 8.3 (d, 1H).

##### A2) 4-(Benzyloxy)-2-(methylsulfonyl)pyrimidin

[0043] 34,7 g (150 mmol) A1) wurden im Zweiphasensystem Dichlormethan/Wasser (Volumenverhältnis 4/3) bei –5° bis 0°C bis zur Sättigung der Lösung mit Chlorgas behandelt. Anschließend wurde mit Stickstoff gespült und der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und evaporiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan mit 1% Methanol).

Ausbeute: 17 g (46% d. Theorie) eines farblosen Öls

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.3 (s, 3H); 5.5 (s, 2H); 6.9 (d, 1H); 7.3–7.5 (m, 5H); 8.5 (d, 1H).

##### B1) 2,6-Di-tert-butyl-4-pyrimidinol

[0044] Der Aufbau des obigen Pyrimidins erfolgte in an sich bekannter Weise durch Kondensation von 2,2-Dimethylpropionamidin mit Trifluoressigsäureethylester und Natriumethylat in Ethanol, siehe Heterocyclic Compounds, Vol. 52, The Pyrimidins, S. 189 ff., D. J. Brown et al. (Eds.) John Wiley and Sons, 1994.

Smp. 169.

## B2) 2,6-Di-tert-butyl-4-chlor-pyrimidin

[0045] Das Hydroxypyrimidin aus Stufe B1) wurde mit Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid in an sich bekannter Weise in die Chlorverbindung überführt, siehe Heterocyclic Compounds, Vol. 52, The Pyrimidins, S. 329 ff, John Wiley and Sons, 1994.  
Die Verbindung liegt als gelbliches Öl vor.

## B3) 2,6-Di-tert-butyl-4-(1-piperazinyl)pyrimidin

[0046] 18 g (0,18 Mol) Piperazin wurden in 25 ml Ethanol gelöst. Unter Sieden bei Rückfluss tropfte man eine Lösung von 7,2 g (0,03 Mol) des gemäß B2) erhaltenen Chlorids, gelöst in 10 ml Ethanol, innerhalb 1 h dazu. Nach 30 min ließ man das Gemisch abkühlen. Der Ansatz wurde dann mit 200 ml Wasser versetzt und mit insgesamt 200 ml Methylenchlorid in mehreren Portionen extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde anschließend mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt die gewünschte Verbindung als gelbliches Öl, das roh weiter verarbeitet wurde.  
Ausbeute: 98% d. Theorie.

## B4) 3-[4-(2,6-Di-tert-butyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-1-propanol

[0047] Eine Lösung von 5,0 g (36 mmol) 3-Brom-1-propanol in 40 ml Tetrahydrofuran wurde nacheinander mit 3,7 g (36 mmol) Triethylamin; 8,33 g (30 mmol) der unter B3) beschriebenen Verbindung sowie 30 mg Natriumiodid versetzt und 14 h unter Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung filtrierte man von den Salzen ab, engte die Mutterlauge im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und wusch die organische Phase zweimal mit Wasser. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat evaporiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 97/3).  
Ausbeute: 5,4 g (83% d. Theorie)  
1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 1.8 (q, 2H); 2.6 (m, 4H); 2.7 (t, 2H); 3.6 (t, 4H); 3.9 (t, 2H); 6.2 (s, 1H).

## Herstellung der Titelverbindung

[0048] 2,3 g (6,8 mmol) der unter B4) hergestellten Verbindung wurden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3 g (8,5 mmol) Natriumhydrid deprotoniert und mit einer Lösung von 1,8 g (6,8 mmol) der oben unter A2) hergestellten Verbindung in 15 ml DMF versetzt, nach 16 h bei Raumtemperatur mit Eiswasser hydrolysiert und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat evaporiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 97/3).  
Ausbeute: 0,9 (25% d. Theorie)  
1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.5–2.6 (m, 6H); 3.6 (m, 4H); 4.5 (t, 2H); 5.5 (m, 2H); 6.3 (s, 1H); 6.4 (d, 1H); 7.3–7.5 (m, 5H); 8.2 (d, 1H).

## Beispiel 2

### 2-[3-14-(2,6-Di-tert-butyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]propoxy}-4-pyrimidinol

[0049] 0,4 g (0,8 mmol) der im Beispiel 1 beschriebenen Verbindung wurden in 40 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 10 Mol-% Palladium auf Kohle bei Atmosphärendruck mit Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion filtrierte man vom Katalysator ab, engte das Filtrat ein und reinigte den Rückstand chromatographisch auf (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 97/3).  
Ausbeute: 0,25 (76% d. Theorie).  
1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.0 (q, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.6 (m, 4H); 4.5 (t, 2H); 6.1 (d, 1H); 6.3 (s, 1H); 7.8 (d, 1H).  
C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (428,6)  
Smp.: 149–151°C.

[0050] In analoger Weise wurden die folgenden Beispiele von Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

## Beispiel 3

### 4-(Benzyloxy)-2-(4-[4-[2-tert-butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]butoxy)-5-methylpyrimidin

Smp. 88–90°C (Hydrochlorid).

## Beispiel 4

### 4-(Benzyloxy)-2-(3-[4-[2-tert-butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]propoxy)-5-methylpyrimidin

Smp. 116–120°C (Hydrochlorid).

#### Beispiel 5

2-(3-{4-[2-tert-Butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}propoxy)-5-methyl-4-pyrimidinol

Smp. 94–96°C (Hydrochlorid).

#### Beispiel 6

4-[4-(3-{[4-(Benzyloxy)-2-pyrimidinyl]oxy}propyl)-1-piperazinyl]-2-tert-butyl-6-(trifluoromethyl)pyrimidin

Smp. 87°C (Hydrochlorid).

#### Beispiel 7

2-(4-{4-[2-tert-Butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}butoxy)-5-methyl-4-pyrimidinol

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.4 (s, 9H); 1.6 (m, 2H); 1.8 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 2.5 (t, 2H); 2.6 (m, 4H); 3.7 (m, 4H); 4.4 (t, 2H); 6.6 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 10.4 (br, OH).

C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (468,5)

[M+H<sup>+</sup>] = 469,3.

#### Beispiel 8

2-(3-{4-[2-tert-Butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}propoxy)-4-pyrimidinol

Smp. 164–165°C.

#### Beispiel 9

2-(3-{4-[2-tert-Butyl-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}propoxy)-6-methyl-4-pyrimidinol

Smp. 155–156°C.

#### Beispiel 10

2-tert-Butyl-4-(4-{3-[(4-methoxy-2-pyrimidinyl)oxy]propyl}-1-piperazinyl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (454,5).

#### Beispiel 11

4-[4-(4-{[4-(benzyloxy)-2-pyrimidinyl]oxy}butyl)-1-piperazinyl]-2-tert-butyl-6-(trifluoromethyl)pyrimidin

Smp. 79–80°C (Hydrochlorid).

#### Beispiel 12

4-[4-(3-{[4-(Benzyloxy)-2-pyrimidinyl]oxy}propyl)-1-piperazinyl]-2-tert-butyl-6-propylpyrimidin

Smp. 146–148°C (Fumarat).

#### Beispiel 13

2-[3-{4-(2-tert-butyl-6-propyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl}propoxy]-4-pyrimidinol

Smp. 168–169°C (Fumarat).

### Beispiele für galenische Applikationsformen

#### A) Tabletten

[0051] Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepresst:

40 mg Substanz des Beispiels 2

120 mg Maisstärke

13,5 mg Gelatine

45 mg Milhzucker

2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)

6,75 mg Kartoffelstärke (als 6%iger Kleister).



## B) Dragees

20 mg Substanz des Beispiels 2

60 mg Kernmasse

70 mg Verzuckerungsmasse.

[0052] Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchezucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60 : 40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

## Biologische Untersuchungen – Rezeptorbindungsstudien

### 1) D<sub>3</sub>-Bindungstest

[0053] Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D<sub>3</sub>-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

### Zellpräparation

[0054] Die D<sub>3</sub> exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10% fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2% Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10<sup>7</sup>-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

### Bindungstests

[0055] Für den D<sub>3</sub>-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Quinolinol, 0,1% Ascorbinsäure und 0,1% BSA) in einer Konzentration von ca. 10<sup>6</sup> Zellen/250 ml Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM <sup>125</sup>Iodspiperid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10<sup>-6</sup> M Spiperon bestimmt.

[0056] Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

[0057] Die Bestimmung der K<sub>i</sub>-Werte erfolgte über nicht lineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

### 2) D<sub>2</sub>-Bindungstest

### Zellkultur

[0058] HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin-D<sub>2A</sub>-Rezeptoren wurden in RPMI 1640 mit Glutamax <sup>TM</sup> und 25 mM HEPES mit 10% fötalem Kälberserumalbumin kultiviert. Alle Medien enthielten 100 Einheiten pro ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin. Die Zellen wurden in feuchter Atmosphäre mit 5% CO<sub>2</sub> bei 37°C gehalten.

[0059] Die Zellpräparation für Bindungsstudien erfolgte durch Trypsinisierung (0,05% Trypsinlösung) für 3–5 Minuten bei Raumtemperatur. Danach wurden die Zellen bei 250 g 10 Minuten zentrifugiert und 30 Minuten bei 4°C mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, 10% Glycerol, pH 7,4) behandelt. Nach Zentrifugation bei 250 g für 10 Minuten wurde der Rückstand bei -20°C bis zum Gebrauch aufbewahrt.

### Rezeptorbindungstests

Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor "low affinity state" mit <sup>125</sup>I-Spiperon (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

[0060] Die Ansätze (1 ml) setzten sich zusammen aus 1 × 10<sup>5</sup> Zellen in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl<sub>2</sub> und 2 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7,4 mit HCl) und 0,1 nM <sup>125</sup>I-Spiperon (totale Bindung) oder zusätzlich 1 µM Haloperidol (unspezifische Bindung) oder Prüfsubstanz.

[0061] Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

[0062] Die Auswertung erfolgte wie oben.

[0063] Die Bestimmung der K<sub>i</sub>-Werte erfolgte über nicht lineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der IC<sub>50</sub>-Werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.

[0064] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten am D<sub>3</sub>-Rezeptor (< 1 µmolar, insbesondere < 100 nmolar) und binden selektiv an den D<sub>3</sub>-Rezeptor.

[0065] Die Testsubstanzen wurden männlichen Wistarratten in Parallelversuchen jeweils intravenös (Schwanzvene, 2 mg/kg Körpergewicht) und oral (Schlundsonde, 10 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Zur intravenösen Verabreichung wurde die Testverbindung in physiologischer Kochsalzlösung mit 1 Vol-% Dimethylsulfoxid, zur oralen Verabreichung in Wasser mit 0,5% Hydroxymethylpropylcellulose gelöst. Nach verschiedenen Zeitpunkten (intravenös: 0,083; 0,25; 0,5; 2; 8 und 24 h; oral: 0,5; 1; 3; 8 und 24 h) nach der Verabreichung wurden zwei Ratten mittels Distickstoffoxid betäubt und eine Blutprobe entnommen. Durch Zentrifugation wurden Plasmaproben gewonnen, in denen die Konzentration der Testverbindung durch gekoppelte Flüssigkeitschromatographie/Massenspektroskopie bestimmt. Aus den erhaltenen Ergebnissen wurden die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC, area under the plasma level time curve) anhand der Trapezmethode  $\left[\frac{(t_n - t_{n-1}) \times (c_n + c_{n-1})}{2}\right]$ , worin  $t_n$  der Bestimmungszeitpunkt und  $t_{n-1}$  der vorhergehende Bestimmungszeitpunkt sind und  $c_n$  bzw.  $c_{n-1}$  die Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt  $t_n$  bzw.  $t_{n-1}$  sind]. Die Bioverfügbarkeit wurde gemäß der Formel

$$AUC_{\text{oral}} \times \text{Dosis}_{\text{intravenös}}$$

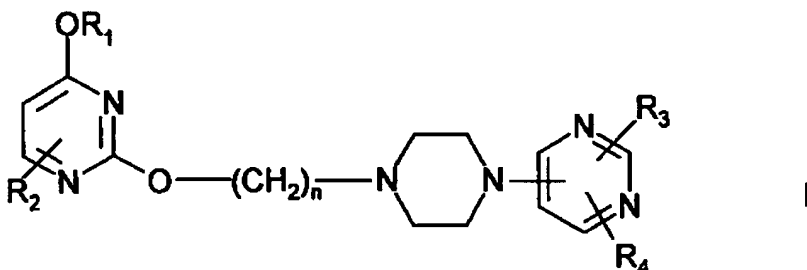
$$AUC_{\text{intravenös}} \times \text{Dosis}_{\text{oral}}$$

bestimmt.

[0066] Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit aufwiesen als Vergleichsverbindungen, die nicht der Formel I entsprechen.

### Patentansprüche

1. Pyrimidinoxyalkylpiperazine der Formel I:



worin:

n für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht,

R<sup>1</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl), worin der Phenylrest durch einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, steht,

R<sub>2</sub> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, NH<sub>2</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl steht,

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, Pyrrolyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, OH, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, Phenyl, Cyano oder Nitro ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, stehen, mit der Maßgabe, dass die Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> am Pyrimidinring zueinander und zum Piperazinsubstituenten am Pyrimidinring jeweils in m-Stellung angeordnet sind, und wenigstens einer der Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> für C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl steht, welches jeweils eine verzweigte Alkylkette aufweist oder über ein sekundäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, oder Trifluormethyl steht,

sowie deren Piperazin-N-Oxide und Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren.

2. Pyrimidinoxyalkylpiperazine der Formel I nach Anspruch 1, worin wenigstens einer der Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> für C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl steht, welches jeweils über ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist.

3. Pyrimidinoxyalkylpiperazine der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin R<sub>1</sub> für H oder Benzyl, dessen Phenylrest durch einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyreste substituiert sein kann, steht.

4. Pyrimidinoxyalkylpiperazine der Formel I nach Anspruch 3, worin R<sub>1</sub> für H steht.

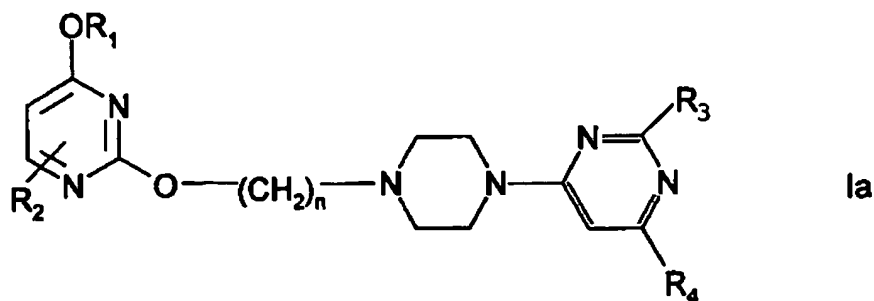
5. Pyrimidinoxyalkylpiperazine der Formel I nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R<sub>2</sub> für H, Methyl, Ethyl, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl oder Difluormethyl steht.

6. Pyrimidinoxyalkylpiperazine der Formel I nach Anspruch 5, worin R<sub>2</sub> für H oder OH steht.

7. Pyrimidinoxyalkylpiperazine der Formel I nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder Phenyl ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, stehen.

8. Pyrimidinoxyalkylpiperazine der Formel I nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin n für 3 oder 4 steht.

9. Pyrimidinoxyalkylpiperazine nach Anspruch 1 der Formel Ia



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

10. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel Ia nach Anspruch 9, worin

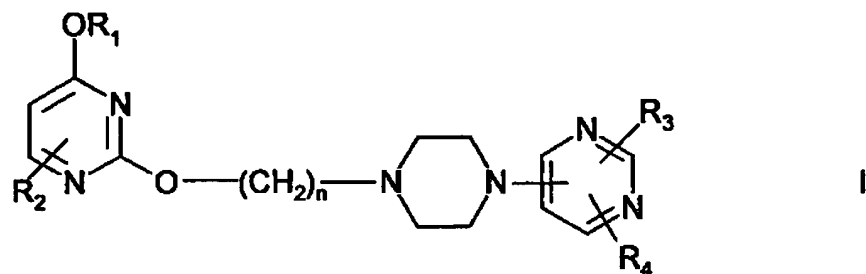
$R_3$  für  $C_3$ - $C_6$ -Alkyl steht, welches über ein tertiäres Kohlenstoffatom an den Pyrimidinring gebunden ist, steht, und  $R_4$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere unter  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen oder Phenyl ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, steht.

15

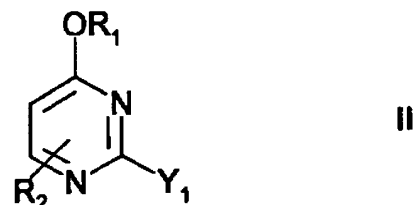
11. Pyrimidinoxalkylpiperazine der Formel Ia nach Anspruch 9, worin  $R_3$  für Trifluormethyl steht, und  $R_4$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl oder Phenyl steht.

12. Verfahren zur Herstellung eines Pyrimidinoxalkylpiperazins der Formel I

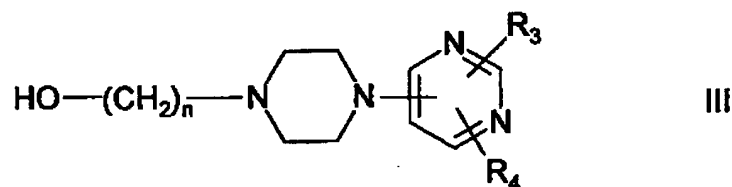
20



bei dem man eine Verbindung der Formel II



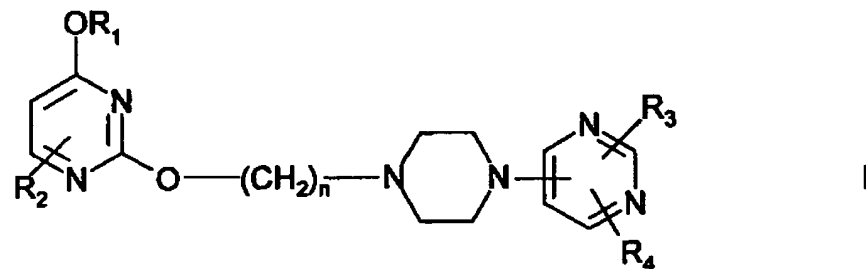
mit einer Verbindung der Formel III umsetzt



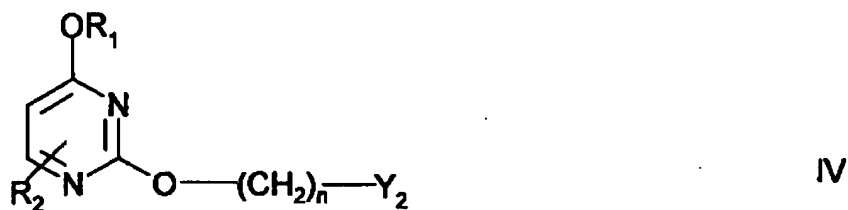
worin  $Y_1$  für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe steht und  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

13. Verfahren zur Herstellung eines Pyrimidinoxalkylpiperazins der Formel I

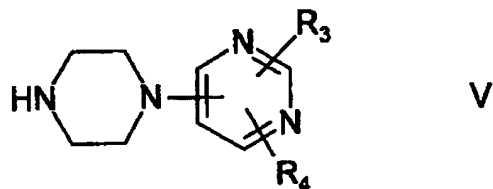
55



bei dem man eine Verbindung der Formel IV



10 mit einer Verbindung der Formel V umgesetzt



20 worin Y<sub>2</sub> für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe steht und  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

14. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, gegebenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

15. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf die Modulation des Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptors ansprechen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**